

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal levomethadone, il-konkluzjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Tossicità tal-opjojdi fi trabi esposti permezz tal-ħalib tas-sider

Abbażi tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC ippubblikata f'Marzu 2019, l-innovaturi ta' levomethadone u methadone ntalbu jipprovdu analiżi kritika dwar ir-riskju ta' trabi esposti permezz tal-ħalib tas-sider. Ma tistax tinstiet evidenza biżżejjed għal ADRs fit-trabi esposti permezz tal-ħalib tas-sider għall-prodott levomethadone tal-kumpanija mit-tliet każijiet marbuta ma' levomethadone. B'kuntrast għal dan, l-evidenza tiġi minn każijiet ippubblikati fil-letteratura li jirreferu għal methadone.

Madankollu, kif spjegat fl-istima parallella tal-PSUSA/00002004/201905, il-*data* ppublikata fiha każijiet ta' avvenimenti avversi serji rrapportati fi trabi esposti għal methadone permezz tal-ħalib tas-sider. In-numru totali tal-każijiet ta' tossicità rrapportati u b'mod speċifiku fatalitajiet fi trabi mreddgħa jibqa' baxx ħafna u l-affermazzjoni tal-kawża toffri sfida kbira minħabba n-numru ta' fatturi oħra li jfixklu jew li jippreddisponu. Il-każijiet ippreżentati jitqiesu li mhumiex biżżejjed biex isostnu kwalunkwe aġġornament tal-PI f'dan ir-rigward. Madanakollu, l-parir dwar minimizzazzjoni tar-riskju għall-ommijiet b'rabta mal-monitoraġġ għal avvenimenti avversi fi trabi mreddgħa mhuwiex preżenti regolarment fil-PI bi xi prodotti biss li jenfasizzaw il-ħtieġa li wieħed għandu jimmonitorja għas-sedazzjoni. Minkejja l-limitazzjonijiet tad-*data* disponibbli huwa meqjus prudenti li l-PI ta' methadone (tahlita raċemika ta' levomethadone u dextromethadone) jiġi aġġornat dwar l-użu waqt it-treddiġħ.

Minħabba li ntweru li levomethadone jista' wkoll jgħaddi għal ġol-ħalib tas-sider, hija rrakkomandata wkoll emenda fil-PI ta' levomethadone.

Interazzjoni ma' mediċini serotonerġiċi

Matul il-perjodu li kopra l-PSUR, l-FDA ippublikat avviż ta' sigurtà dwar is-sindrom tas-serotonin għall-klassi kollha tal-mediċini tal-uġiġħ opjojdi. Numru ta' MAHs aġġornaw il-PI tagħhom abbażi tal-komunikazzjoni tal-FDA. Każijiet ta' sindrom ta' methadone u serotonin ġew identifikati f'EVDAS, li kollha rrapportaw l-użu ta' mediċina(i) bħal SSRIs, SNRIs, TCA, jew sustanzi illeċiti, fl-istess waqt. Żieda f'korp ta' letteratura ppublikata li tiddeskrivi s-sindrom ta' serotonin f'dawk li jużaw methadone ġie nnutat ukoll u r-rwol tal-methadone f'dawn il-każijiet ma jistax jiġi eskluż. Barra minn dan, opjojdi sintetiċi tal-piperidine (bħal methadone) huma inibituri dgħajfa tal-assorbiment mill-ġdid tas-serotonin li jista' jwassal għal żieda fil-livelli tas-serotonin. Abbażi ta' din id-data, il-PRAC qabel li, minħabba li l-methadone huwa tahlita raċemika ta' levomethadone u dextromethadone, aġġornamenti lis-sezzjoni 4.5 tal-SmPC u l-PIL ta' levomethadone huma rrakkomandati wkoll.

Insuffiċjenza tal-Glandoli Adrenali

Matul il-perjodu li kopra l-PSUR, l-FDA ippublikat avviż ta' sigurtà dwar insuffiċjenza tal-glandoli adrenali għall-klassi kollha tal-mediċini tal-uġiġħ opjojdi. Numru ta' MAHs ta' methadone aġġornaw il-PI tagħhom abbażi tal-komunikazzjoni tal-FDA. Il-parti l-kbira tal-SmPCs għandhom twissija dwar ir-riskju ta' insuffiċjenza tal-glandoli adrenali li tmur għall-aġġar f'individwi b'insuffiċjenza adrenokortikali li tkun teżisti minn qabel. F'EVDAS hemm 8 każijiet (2 spontanji u 6 mill-letteratura) li jiġbdu l-attenzjoni għal insuffiċjenza tal-glandoli adrenali assoċjata mal-użu ta' methadone.

L-evidenza minn rapporti dwar sigurtà minn każijiet individwali u pubblikazzjonijiet fil-letteratura hija limitata, iżda numru ta' mekkaniżmi plawsibbli għal insuffiċjenza adrenali ikkaġunata minn methadone ġew ippubblikati fil-letteratura medika biex isostnu li l-ġoti tal-opjojdi jista' jkollu interazzjoni massensjela ta' reazzjonijiet fil-glandola pitwitarja u l-ipotalamu u jkun assoċjat ma' tnaqqis fir-rispons tal-glukokortikoid għal attivazzjoni akuta tal-assi HPA. Rilaxx ta' ACTH medjat minn cortisol kien b'mod sinifikanti inqas fil-persuni li užaw methadone b'mod kroniku, li jissuġġerixxi li l-użu akut tal-opjojdi jista' jbattal is-sistema ACTH/betaendorphin, u b'hekk jipproduċi ipoadrenalizmu sekondarju; 5 pazjenti vvizzjati trattati b'methadone urew tnaqqis fir-rilaxx tal-cortisol wara ACTH. B'mod simili għall-approċ li jittiehed bil-morfina, u minħabba s-serjetà tar-riskju possibbli, il-PRAC qabel li, minħabba li

methadone huwa taħlita raċemika ta' levomethadone u dextromethadone, huma rakkomandati agġornamenti f'sezzjoni 4.4 tal-SmPC ta' levomethadone (u fil-PIL), sabiex tiddaħħal twissija li l-analżeġiċi opjojdi jistgħu jikkawżaw insuffiċjenza riversibbli tal-glandoli adrenali li tkun teħtieġ monitoraġġ u terapija ta' sostituzzjoni tal-glukokortikoidi.

Tnaqqis fl-Ormoni tas-Sess

Matul il-perjodu li kopra l-PSUR, l-FDA ippubblikat avviż ta' sigurtà dwar tnaqqis fl-ormoni tas-sess għall-klassi kollha tal-mediċini tal-uġiġh opjojdi. Numru ta' MAHs agġornaw il-PI tagħhom abbażi tal-komunikazzjoni tal-FDA. L-opjojdi, kemm endoġeni kif ukoll eksoġeni, jistgħu jintrabtu mar-riċetturi tal-opjojdi primarjament fl-ipotalamu, u possibilmint anke fil-glandola pitwitarja u fil-glandoli gonadi, biex jirregolaw il-funzjoni gonadali. Id-*data* tissugġerixxi li l-parti l-kbira tal-opjojdi, meta jintużaw għal żmien twil, jkunu kapaċi jinduċu ipogonadiżmu bis-sintomi ta' funzjoni sesswali hażina jew mingħajr sintomi. *Data* minn rapporti spontanji hija aktar diffiċli biex tiġi interpretata minħabba n-natura tar-rapport u ta' fatturi oħra mistennija li jfixxlu. Manifestazzjonijiet komuni jinkludu libido baxx, impotenza, u amenorrea li huma tikkettati f'sezzjoni 4.8 tal-parti l-kbira tal-SmPCs riveduti. Il-mekkanizmu plawsibbli ta' azzjoni, PTs elenkati diġà u pubblikazzjonijiet rilevanti fil-letteratura, jipprovdu justifikazzjoni biżżejjed biex jiġi rrakkomandat agġornament f'sezzjoni 4.4 tal-SmPC ta' prodotti li fihom il-methadone. Għalhekk l-istess agġornamenti huma rrakkomandati wkoll mill-PRAC għal levomethadone.

Ipoglicemija

Numru ta' artikli xjentifiċi ġew ippubblikati matul l-intervall ta' rappurtar li qed jiġi rivedut li jiġbdu l-attenzjoni għal każijiet serji ta' ipoglicemija fil-kuntest ta' doża eċċessiva jew eskalazzjoni tad-doża ta' methadone, b'xi whud li juru assoċjazzjoni qawwija bejn l-esponiment għal methadone u t-tnaqqis tal-glukożju fid-demm, u zieda sinifikanti fir-rata ta' ipoglicemija. L-effett jidher li huwa kumparabbli meta methadone jingħata kemm bħala IV kif ukoll mill-ħalq. Kurva ċara tad-doża u r-rispons hija evidenti u effetti simili ma dehrux għal opjojdi oħra, li jissugġerixxi li dan l-effett jista' jkun speċifiku għal methadone. Il-half-life relattivament twila ta' methadone meta mqabbla ma' opjojdi oħra tista' tissugġerixxi mekkanizmu marbut mal-effett kostanti tiegħu fuq l-assi HPA, għalkemm hija meħtieġa investigazzjoni addizzjonali. Min-numru kbir ta' pubblikazzjonijiet matul l-intervall ta' rappurtar, li kollha kemm huma enfasizzaw każijiet serji ta' ipoglicemija fil-kuntest ta' doża eċċessiva jew zieda fid-doża ta' methadone huwa rrakkomandat li jiġu agġornati s-sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 4.9 tal-SmPC (u agġornamenti li jaqblu magħhom fil-PIL) bil-PT ipoglicemija. Agġornamenti bħal dawn huma għalhekk rakkomandati wkoll mill-PRAC għal levomethadone.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termeni tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal levomethadone is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom levomethadone mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għall-pożizzjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt l-iskop ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata/għandhom jiġu varjati. Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom levomethadone huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott
(test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

1. Tossicità tal-opjojdi fi trabi esposti permezz tal-ħalib tas-sider

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.6 Treddiġh

Levomethadone jiġi eliminat mill-ħalib tas-sider f'livelli baxxi.

Għal levomethadone id-deċiżjoni li jiġi rrakkomandat it-treddiġh għandha tikkunsidra l-parir ta' speċjalista kliniku u għandu jitqies jekk il-mara hijiex fuq doża stabbli ta' manteniment ta' levomethadone u kwalunkwe tkomplija ta' użu ta' sustanzi illegali. Jekk jitqies it-treddiġh, id-doża ta' levomethadone għandha tkun baxxa kemm jista' jkun. Persuni li jordnawh b'riċetta għandhom jagħtu parir lil nisa li qed ireddgħu biex jimmonitorjaw lit-trabi għal sedazzjoni u diffikultajiet bit-tehid tan-nifs u biex ifittxu kura medika immedjament jekk dan iseħħ. Għalkemm l-ammont ta' levomethadone li jiġi eliminat fil-ħalib tas-sider mhuwiex biżżejjed biex jissopressa kompletament is-sintomi ta' twaqqif ta' sustanza li tivvizzja fi trabi mreddgħa, huwa jista' jaċċenna s-severità tas-sindrome ta' astinenza ta' wara t-twelid. Jekk ikun meħtieġ li jitwaqqaf it-treddiġh dan għandu jsir bil-mod il-mod, minħabba li l-qtugħ f'daqqa jista' jżid is-sintomi ta' twaqqif ta' sustanza li tivvizzja fit-tarbija.

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2

Tqala u treddiġh

Kellem lit-tabib jekk inti qed tredda' jew taħseb biex tredda' waqt li tkun qed <tiehu><tigi ttrattat b'> levomethadone minħabba li huwa jista' jaffettwa lit-tarbija tiegħek. Immonitorja lit-tarbija tiegħek għal sinjali u sintomi mhux normali bħal żieda fil-ħedla tan-nghas (aktar mis-soltu), diffikultajiet bit-tehid tan-nifs jew debbulizza. Ikkonsulta lit-tabib tiegħek immedjament jekk tinnota xi waħda minn dawn is-sintomi.

2. Insufficienza tal-Glandoli Adrenali

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4

Insufficienza tal-glandoli adrenali

L-opjojdi jistgħu jikkawżaw insufficienza reversibbli fil-glandoli adrenali li tkun teħtieġ monitoraġġ u terapija ta' sostituzzjoni tal-glukokortikoidi. Is-sintomi ta' insufficienza tal-glandoli adrenali jistgħu jinkludu nawsja, rimettar, telf ta' aptit, għeja, dgħufija, sturdament, jew pressjoni baxxa.

Fuljett ta' tagħrif

Sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi li ġejjin waqt li tkun qed tiehu X:

- Dgħufija, għeja, nuqqas t'aptit, nawsja, rimettar jew pressjoni baxxa. Dan jista' jkun sintomu tal-glandoli adrenali jipproduċu ftit wisq mill-ormon kortisol, u jista' jkun li inti jkollok bżonn tiehu suppliment tal-ormoni.

3. Tnaqqis fl-Ormoni tas-Sess

Sommarju tal-Karattersitiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4

Tnaqqis fl-Ormoni tas-Sess u žieda fil-prolactin

L-użu fit-tul ta' analgeziċi opjojdi jista' jkun assoċjat ma' tnaqqis fil-livelli tal-ormoni tas-sess u žieda fil-prolactin. Is-sintomi jinkludu tnaqqis fil-libido, impotenza jew amenorrea.

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2 Twissijiet u prekawzjonijiet

L-użu fit-tul ta' opjojdi jista' jikkawża tnaqqis fil-livelli tal-ormoni tas-sess u žieda fil-livelli tal-ormon prolactin. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk inti jkollok sintomi bħal libido imnaqqas, impotenza jew waqfien tal-menstrwazzjoni (amenorrea).

4. Interazzjoni ma' mediċini serotonerġiċi

Sommarju tal-Karattersitiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.5

Mediċini serotonerġiċi:

Jista' jseħh sindrom serotonerġiku bl-għoti fl-istess waqt ta' methadone (taħtlita raċemika ta' levomethadone u dextromethadone) ma' pethidine, inibituri ta' monoamine oxidase (MAO) u sustanzi serotonerġiċi bħal Inibituri Selettivi tal-Assorbiment mill-Ġdid ta' Serotonin (SSRI, Serotonin Selective Serotonin Re-uptake Inhibitor), Inibituri tal-Assorbiment mill-Ġdid ta' Serotonin u Norepinephrine (SNRI, Serotonin Norepinephrine Re-uptake Inhibitor) u antidepressanti triċikliċi (TCAs, tricyclic antidepressants). Is-sintomi ta' sindrom tas-serotonin jistgħu jinkludu bidliet fl-istat mentali, instabilità awtonomika, anormalitajiet newromuskolari, u/jew sintomi gastrointestinali.

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 2 – Mediċini oħra u levomethadone

Ir-riskju ta' effetti sekondarji jiżdied, jekk inti tuża levomethadone fl-istess waqt ma' antidepressanti (bħal citalopram, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, venlafaxine, amitriptyline, clomipramine, imipramine, nortriptyline). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk inti jkollok sintomi bħal:

- Bidliet fl-istat mentali (eż. aġitazzjoni, alluċinazzjonijiet, koma)
- Qalb thabbat b'mod mgħaġġel, pressjoni tad-demm mhux stabbli, deni
- Eżaġerazzjoni tar-riflessi, koordinazzjoni indebolita, ebusija fil-muskoli
- Sintomi gastrointestinali (eż. nawsja, rimettar, dijarea)

5. Ipoglicemija

Sommarju tal-Karattersitiċi tal-Prodott

Sezzjoni 4.4

Ipoglicemija

Ipoglicemija ġiet osservata fil-kuntest ta' doża eċċessiva jew żieda fid-doża ta' methadone (tahlita raċemika ta' levomethadone u dextromethadone). Monitoraġġ regolari taz-zokkor fid-demm huwa rrakkomandat waqt iż-żieda fid-doża (ara sezzjoni 4.8 u sezzjoni 4.9)

Sezzjoni 4.8

SOC Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Ipoglicemija (frekwenza mhux magħrufa).

Sezzjoni 4.9

Ġiet irrappurtata ipoglicemija.

Fuljett ta' Tagħrif

Sezzjoni 3 – Jekk tiegħu aktar levomethadone milli suppost
Huwa jista' jwassal għal **livell baxx ta' zokkor fid-demm**

Sezzjoni 4 – Effetti Sekondarji Possibbli

Frekwenza mhux magħrufa: livell baxx ta' zokkor fid-demm

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Lagħha tas-CMDh Jannar /2020
Tražmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	15 ta' Marzu 2020
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	14 ta' Mejju 2020